

---

## MATERIAŁ EDUKACYJNY DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

### Zalecenia dotyczące unikania potencjalnie śmiertelnych błędów w dawkowaniu metotreksatu stosowanego w leczeniu chorób zapalnych.

---

Metotreksat jest dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej dla dwóch różnych grup wskazań, przy czym każda z nich ma odmienny schemat dawkowania:

- w leczeniu nowotworów, gdzie częstość podawania zależy od schematu leczenia i może wymagać podawania metotreksatu codziennie;
- w leczeniu chorób zapalnych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy i choroby Leśniowskiego-Crohna, które wymagają stosowania metotreksatu w niskiej dawce jeden raz w tygodniu.

Pomimo podjętych do tej pory działań w celu zapobiegania błędom dawkowania, nadal odnotowywane są ciężkie, czasami śmiertelne przypadki, w których pacjenci leczeni z powodu choroby zapalnej przyjmowali metotreksat codziennie zamiast jeden raz w tygodniu.

Chociaż przyjmowanie metotreksatu codziennie zamiast raz w tygodniu zgłaszano głównie w przypadku stosowania doustnych postaci leku we wskazaniach nieonkologicznych, przeważnie w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycy, zdarzały się również przypadki omyłkowego stosowania preparatów pozajelitowych, a także wiele raportów, w których nie określono drogi podania leku.

Na podstawie dostępnych danych Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków (PRAC) zauważył, że wyżej wspomniane ryzyko błędów w leczeniu może wystąpić na wszystkich etapach procesu leczenia, od momentu wystawienia recepty przez lekarza do momentu przyjęcia go przez pacjenta.

Zidentyfikowano różne przyczyny wystąpienia błędu w leczeniu:

- dwuznaczność wynikająca z dopuszczenia do obrotu produktu w różnych wskazaniach z różnymi schematami dawkowania,
- brak jasnych i widocznych ostrzeżeń na opakowaniu informujących o schemacie dawkowania raz w tygodniu oraz stosowanie opakowania zbiorczego (tabletki w butelce, a nie w blistrach),
- brak odpowiedniej komunikacji między pacjentem a lekarzem, lekarzem a pielęgniarką,
- wiek pacjenta; analizy opisów przypadków wykazały, że populacja pacjentów w podeszłym wieku była bardziej predysponowana do nieumyślnego codziennego

stosowania metotreksatu. Zidentyfikowano także inne podgrupy pacjentów, takie jak pacjenci z zaburzeniami pamięci i funkcji poznawczych, pacjenci z zaburzeniami widzenia, pacjenci, którzy mają trudności z przestrzeganiem pisemnych instrukcji, pacjenci, którzy podzielili cotygodniową doustną dawkę metotreksatu.

W związku z tym, wprowadzone zostaną dalsze działania mające na celu zapobieganie błędom dawkowania z uwzględnieniem zwiększenia widoczności ostrzeżeń na opakowaniach zewnętrznych i bezpośrednich oraz aktualizację charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta, dołączonej do opakowania.

Do każdego opakowania doustnych postaci leku dołączona będzie Karta Pacjenta, która ma być umieszczona wewnątrz lub przymocowana do zewnętrznego opakowania. Karta ta została uznana za niezbędne narzędzie do przypominania pacjentom o przyjmowaniu produktu tylko raz w tygodniu, informowania o poważnych skutkach ubocznych, które mogą być śmiertelne, o objawach przedawkowania i krokach, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia objawów, oraz zalecania pacjentom okazania karty i powiadomienia pracowników służby zdrowia, którzy nie wiedzą o leczeniu metotreksatem, o swoim schemacie dawkowania raz w tygodniu (np. przy przyjęciu do szpitala, zmianie opieki). Pacjent powinien zapisać dzień tygodnia leczenia metotreksatem na karcie.

Ponadto tabletki dostępne będą wyłącznie w blistrach (do dnia 20.10.2023 wszelkie butelki lub tuby używane jako opakowania bezpośrednie zostaną zastąpione blistrami).

Dzielenie przepisanej dawki zgłoszono jako czynnik ryzyka błędu leczenia i nie dostarczono wiarygodnych dowodów potwierdzających korzyści wynikające z takiego dawkowania. Ogólnie uznano, że taka praktyka może powodować większe zamieszanie i prowadzić do większej liczby błędów w stosowaniu leków, dlatego też nie powinna być zalecana.

Aby zminimalizować ryzyko błędów w przepisywaniu uznano, że metotreksat powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu tego leku i pełne zrozumienie ryzyka terapii metotreksatem.

Fachowy personel medyczny przepisujący lub wydający pacjentowi metotreksat do leczenia chorób zapalnych powinien:

- zapoznawać się z najnowszymi zmianami wprowadzanymi do Charakterystyki produktu leczniczego zawierającego metotreksat przeznaczony do stosowania w leczeniu chorób zapalnych,

- udzielić pacjentowi (lub jego opiekunowi) jasnych wskazówek na temat dawkowania raz w tygodniu,
- przy przepisywaniu recepty w zaleceniach dla pacjenta zamieścić jasne wskazówki dotyczące dawkowania raz w tygodniu oraz uzgodnić z pacjentem (lub jego opiekunem) dzień tygodnia, w którym przyjmowany jest metotreksat i wpisać go w zaleceniach przy przepisywaniu recepty unikając stosowania skrótów,
- sprawdzić, czy pacjent (lub jego opiekun) rozumie konieczność przyjmowania leku raz w tygodniu i weryfikować tę wiedzę każdorazowo przy wypisywaniu nowej recepty lub wydawaniu leku pacjentowi,
- poinformować pacjenta (lub jego opiekuna) o objawach przedawkowania metotreksatu i zalecić natychmiastowe zgłoszenie się po poradę medyczną w razie podejrzenia przedawkowania,
- podczas wydawania leku z metotreksatem farmaceuta powinien przepisać określony dzień tygodnia przyjmowania leku na kartę pacjenta; farmaceuta powinien pokazać pacjentowi kartę pacjenta, powtórzyć tygodniowy schemat dawkowania oraz inne elementy opisane na karcie pacjenta.

### **Wizyty kontrolne**

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania (dotyczą one głównie układu krwiotwórczego i przewodu pokarmowego), takich jak krwawienie, nietypowe uczucie osłabienia, owrzodzenia w jamie ustnej, nudności, wymioty, czarne lub krwawe stolce, odkrztuszanie krwi lub wymioty z domieszką krwi oraz zmniejszenie ilości wydalanego moczu.

### **Postępowanie terapeutyczne w przypadku przedawkowania**

Jeśli pacjent nie jest hospitalizowany, musi natychmiast udać się do lokalnego oddziału ratunkowego wraz z lekiem i opakowaniem zawierającym informacje o produkcie i zaleconym dawkowaniu. Po przybyciu pacjent powinien okazać swój lek i poinformować recepcję/punkt rejestracyjny o tym, że zgodnie z instrukcją lekarza, w przypadku przedawkowania wymagane jest natychmiastowe leczenie.

Folinian wapnia jest swoistym antidotum powodującym neutralizację niepożądanych działań toksycznych metotreksatu. W przypadku przedawkowania należy podać dożylnie lub domięśniowo dawkę folinianu wapnia równą lub wyższą od dawki metotreksatu w ciągu 1

godziny; podawanie powinno być kontynuowane, aż do osiągnięcia stężenia metotreksatu w surowicy poniżej  $10^{-7}$  mol/l. W przypadku znacznego przedawkowania, może być konieczne nawodnienie i alkalizacja moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i/lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Wykazano, że standardowa hemodializa oraz dializa otrzewnowa nie powodują zwiększenia eliminacji metotreksatu. Istnieją doniesienia, że skuteczny klirens metotreksatu uzyskuje się w przypadku ostrej przerywanej hemodializy przy użyciu dializatora wysokostrumieniowego.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl/view-smz/login>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

W międzyczasie pacjenci, którzy mają jakiegokolwiek obawy dotyczące swojego leku, powinni omówić je z lekarzem lub farmaceutą.

Dalsze informacje znajdują się w Charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) zawierającego metotreksat oraz w ulotce dla pacjenta, a także na stronie internetowej podmiotu odpowiedzialnego.

Wypełnienie poniższego kwestionariusza zapewni, że wszystkie niezbędne informacje o ryzyku wynikającym z terapii metotreksatem zostały przekazane pacjentowi (lub jego opiekunowi) podczas wizyty lekarskiej.

|   |  |
|---|--|
|   | Lekarz potwierdza:<br>wyjaśniłem/wyjaśniłam to<br>pacjentowi [TAK/NIE] |
| Czy udzieliłem pacjentowi (lub jego opiekunowi) jasnych wskazówek na temat dawkowania raz w tygodniu przy przepisywaniu recepty na metotreksat?   |  |
| Czy w pisemnym zaleceniu przekazanym pacjentowi (lub jego opiekunowi) zamieściłam/zamieściłem jasne wskazówki na temat dawkowania raz w tygodniu (bez stosowania skrótów) oraz czy określono konkretny dzień tygodnia, w którym przyjmowany będzie metotreksat? |  |
| Czy pacjent (lub jego opiekun) rozumie konieczność przyjmowania leku raz w tygodniu i wie jak wypełnić Kartę Pacjenta oraz co ma z nią zrobić?  |  |
| Czy poinformowano pacjenta (lub jego opiekuna) o objawach przedawkowania metotreksatu? Czy zalecono natychmiastowe zgłoszenie się po poradę medyczną w razie podejrzenia przedawkowania?  |  |